

## Hydroxy-4-benzenethio derivatives, their preparation as well as their use for the preparation of aminoalkoxybenzenesulfonyl derivatives.

**Patent number:** EP0576347  
**Publication date:** 1993-12-29  
**Inventor:** GUBIN JEAN (BE); INION HENRI (BE)  
**Applicant:** SANOFI ELF (FR)  
**Classification:**  
- **international:** C07D209/30  
- **european:** C07D209/30  
**Application number:** EP19930401600 19930622  
**Priority number(s):** FR19920007659 19920623

**Also published as:**  
 US5401855 (A1)  
 JP6056776 (A)  
 FR2692574 (A1)

**Cited documents:**  
 EP0382629  
 EP0382628  
 EP0382618  
 EP0302793  
 EP0302792  
[more >>](#)

### Abstract of EP0576347

The subject of the invention is 4-hydroxybenzenethio (4-hydroxyphenylthio) derivatives of general formula in which:

R1 and R2, which are identical or different, each represent hydrogen, the methyl or ethyl radical or a halogen atom,  
R represents a C1-C6 alkyl, C3-C6 cycloalkyl or phenyl radical,  
R3 represents hydrogen or a halogen atom,  
X represents -O-, -S- or  
in which R4 represents hydrogen or a C1-C4 alkyl group,  
useful as synthetic intermediates, especially for the preparation of aminoalkoxybenzenesulphonyl (aminoalkoxyphenylsulphonyl) derivatives which are pharmaceutically active compounds.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



(19) Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Numéro de publication : 0 576 347 A1

(12)

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt : 93401600.7

(51) Int. Cl.<sup>5</sup> : C07D 209/30

(22) Date de dépôt : 22.06.93

(30) Priorité : 23.06.92 FR 9207659

(72) Inventeur : Gubin, Jean  
Avenue des Citronniers, 24  
B-1020 Bruxelles (BE)  
Inventeur : Inion, Henri  
Molenweg, 101  
B-1780 Wemmel (BE)

(43) Date de publication de la demande :

29.12.93 Bulletin 93/52

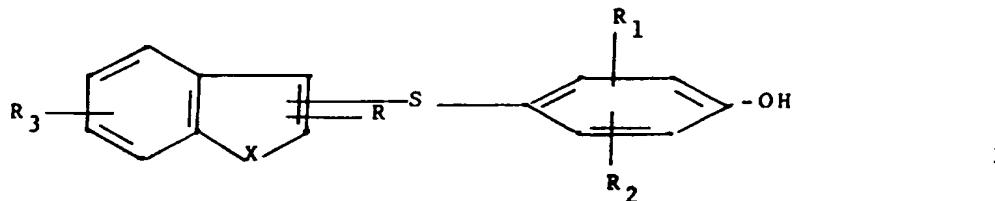
(74) Mandataire : Le Guen, Gérard et al  
CABINET LAVOIX 2, place d'Estienne d'Orves  
F-75441 Paris Cedex 09 (FR)

(84) Etats contractants désignés :  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE

(71) Demandeur : ELF SANOFI  
32-34, rue Marbeuf  
F-75008 Paris (FR)

(54) Dérivés hydroxy-4 benzénethio, leur préparation ainsi que leur utilisation pour la préparation de dérivés aminoalkoxybenzènesulfonyles.

(57) L'invention a pour objet des dérivés hydroxy-4 benzénethio de formule générale :



dans laquelle :

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, le radical méthyle ou éthyle ou un atome d'halogène,

R représente un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ou phényle,

R<sub>3</sub> représente l'hydrogène ou un atome d'halogène,

X représente -O-, -S- ou



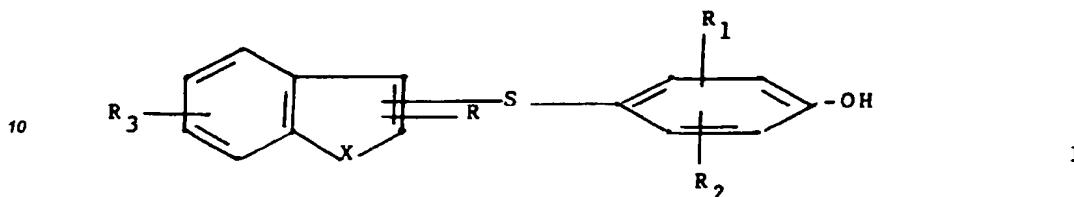
dans lequel R<sub>4</sub> représente l'hydrogène ou un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, utiles comme intermédiaires de synthèse, notamment pour la préparation de dérivés aminoalkoxybenzènesulfonyles qui sont des composés pharmaceutiquement actifs.

EP 0 576 347 A1

La présente invention se rapporte, d'une manière générale, à de nouveaux dérivés de thiophénol, à leur procédé de préparation ainsi qu'à leur utilisation comme intermédiaires de synthèse.

Plus précisément, l'invention a pour objet les dérivés hydroxy-4 benzénethio de formule générale:

5



15 dans laquelle :

R<sub>1</sub>' et R<sub>2</sub> identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, le radical méthyle ou éthyle ou un atome d'halogène tel que chlore, brome ou iodé,

R représente un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ou phényle,

R<sub>3</sub> représente l'hydrogène ou un atome d'halogène tel que chlore ou brome,

20 X représente -O-, -S- ou

25 dans lequel R<sub>4</sub> représente l'hydrogène ou un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.  
Ainsi, en tenant compte des valeurs ci-dessus, R peut représenter notamment le radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, n-pentyle, n-hexyle ou cycloprophyle.

Les composés de formule I dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun l'hydrogène, R<sub>3</sub> représente l'hydrogène ou un atome de chlore et X représente un radical -NR<sub>4</sub> dans lequel R<sub>4</sub> représente l'hydrogène ou le radical méthyle, constituent des composés préférés selon l'invention.

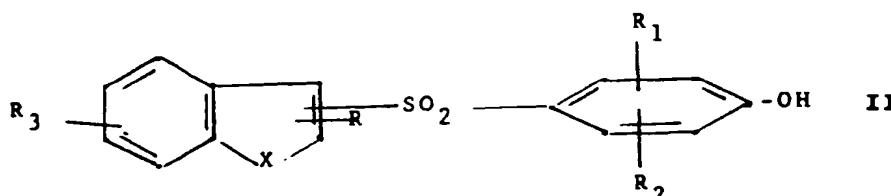
30 De même, une série particulièrement préférée de composés est représentée par la formule I dans laquelle X représente un groupement



35 Dans la formule I ci-dessus, le groupement hydroxy-4 benzénethio peut se trouver en position 2 de l'hétérocycle et le groupement R en position 3, ou inversement, de manière à former des dérivés (R)-3 (hydroxy-4 benzénethio)-2 benzofurane, benzothiophène ou indole ou des dérivés (R)-2 (hydroxy-4 benzénethio)-3 benzofurane, benzothiophène ou indole. Toutefois, on préfère les dérivés (R)-3 (hydroxy-4 benzénethio)-2 indole de formule I.

40 Les composés de l'invention se sont révélés particulièrement utiles comme produits intermédiaires, notamment pour la préparation des dérivés hydroxy-4 benzènesulfonyles de formule générale :

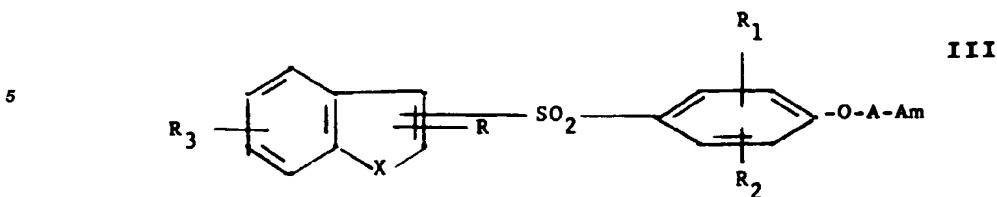
45



50

dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et X ont la même signification que précédemment.

Ces composés de formule II peuvent être eux-mêmes largement utilisés comme intermédiaires dans la préparation de différents produits, notamment pour la synthèse finale de dérivés aminoalkoxybenzènesulfonyles de formule générale :



10 dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et X ont la même signification que précédemment, A représente un radical alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ou hydroxy-2 propylène, et Am représente un radical amino substitué, notamment :

- un radical de formule :



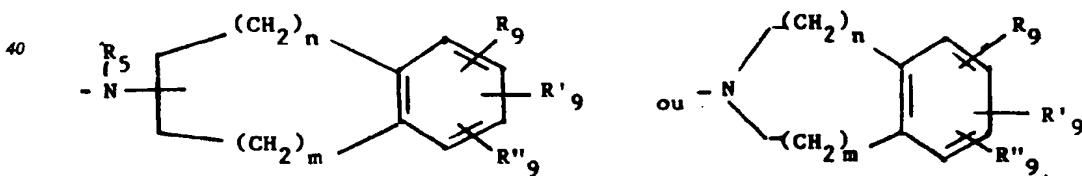
dans laquelle R<sub>5</sub> représente l'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> et R<sub>6</sub> représente un radical alkyle en C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ou un radical de formule

- Alk - R<sub>7</sub>

25 dans laquelle Alk représente une liaison simple ou un radical alkylène en C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représente un radical pyridyle, phényle, méthylènedioxy-2,3 phényle, méthylènedioxy-3,4 phényle ou un groupement phényle substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents sélectionnés parmi des atomes d'halogène, des groupements alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou des groupements alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>, lorsqu'ils sont pris ensemble, représentent un radical alkylène ou alkénylique en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, éventuellement interrompu par -O-, -NH-, -N= ou



R<sub>8</sub> représentant un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, phényle ou diphenyliméthyle, de sorte que R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>, pris avec l'atome d'azote auxquels ils sont attachés, peuvent représenter notamment un radical pyrroliдинyle, pipéridinyle, morpholinyle, pipérazinyle, méthyl-4 pipérazinyle, phényl-4 pipérazinyle ou 1H-imidazolyde, un groupe de formule :



dans lesquelles R<sub>5</sub> a la même signification que précédemment, R<sub>9</sub>, R'<sub>9</sub> et R''<sub>9</sub>, qui sont identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, un atome d'halogène tel que chlore ou brome, un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et n et m, identiques ou différents, représentent chacun 0, 1, 2 ou 3, ainsi que pour la préparation de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

50 De tels dérivés aminoalkoxybenzènesulfonyles de formule III ont été décrits notamment dans les brevets ou demandes de brevet EP-A-0302 793, 0382618, 0382628 et 0382629.

Ces composés se sont révélés particulièrement intéressants pour leurs applications thérapeutiques notamment pour leurs propriétés inhibitrices de la translocation calcique ainsi que leurs propriétés bradycardisantes, hypotensives ou antiadrénergiques qui les rendent utiles dans le traitement de certains syndromes pathologiques du système cardiovasculaire, en particulier dans le traitement de l'angine de poitrine, de l'hypertension, de l'arythmie, de l'insuffisance circulatoire cérébrale. Dans le domaine antitumoral, ces composés pourront être utiles comme potentialisateurs d'anticancéreux.

Comme composés particulièrement représentatifs de cette série de dérivés aminoalkoxybenzènesulfony-

les, on peut citer :

- le méthyl-1 isopropyl-3 [[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β- phénéthyl) amino]-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-2 indole et ses sels pharmaceutiquement acceptables (Composé A).
- le méthyl-1 isopropyl-3 [[N-méthyl N-(diméthoxy-3,5 β- phénéthyl) amino]-3 propoxy]-4 benzèsulfonyl]-2 indole et ses sels pharmaceutiquement acceptables (Composé B).
- le [[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β- phénéthyl) amino]-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-2 chloro-5 isopropyl-3 méthyl-1 indole et ses sels pharmaceutiquement acceptables (Composé C).

On a rapporté dans les brevets cités précédemment, un procédé pour la préparation de dérivés hétérocycliques aminoalkoxybenzènesulfonyles au départ de dérivés hétérocycliques hydroxy-4 benzènesulfonyles, notamment des dérivés hydroxy-4 benzènesulfonyles de benzofuranne, benzothiophène ou indole. En outre, on y a cité une méthode pour la synthèse de ces dérivés hydroxy-4 benzènesulfonyles. Celle-ci comporte notamment une réaction d'oxydation d'un dérivé méthoxy-4 benzénethio hétérocyclique, au moyen d'acide chloro-3 perbenzoïque.

La demande de brevet EP-A-0302793 décrit par exemple la synthèse en 4 étapes de l'isopropyl-3 méthyl-1 (hydroxy-4 benzènesulfonyl)-2 indole au départ d'isopropyl-3 indole selon un procédé faisant appel à une réaction d'oxydation de ce type.

Ce procédé consiste à :

- a) condenser l'isopropyl-3 indole avec le méthoxy-4 benzénethiol pour donner l'isopropyl-3 (méthoxy-4 benzénethio)-2 indole (rendement : 72% en produit pur);
- b) oxyder ce composé avec l'acide chloro-3 perbenzoïque pour donner l'isopropyl-3 (méthoxy-4 benzènesulfonyl)-2 indole (rendement : 90%) ;
- c) méthylter le composé obtenu au moyen d'iodure de méthyle en présence d'hydrure de sodium, ce qui fournit le méthyl-1 isopropyl-3 (méthoxy-4 benzènesulfonyl)-2 indole (rendement : 85%) ;
- d) O- déprotéger ce composé au moyen de mercapto-2 éthanol/hydrure de sodium pour obtenir finalement le composé souhaité (rendement : 45,9 %).

En conséquence, l'isopropyl-3 méthyl-1 (hydroxy-4 benzènesulfonyl)-2 indole peut être synthétisé selon ce procédé, avec un rendement global faible puisque d'environ 28% à partir d'isopropyl-3 indole.

En outre, l'utilisation de mercapto-2 éthanol laisse une odeur nauséabonde au sein du dérivé hydroxy-4 benzènesulfonyle de formule II, odeur qui se retrouve dans le dérivé aminoalkoxybenzènesulfonyle final de formule III.

La méthode ainsi décrite se caractérise notamment par la mise en œuvre d'une étape d'oxydation d'un dérivé benzénethio comportant un radical hydroxyle protégé, en l'occurrence un radical méthoxy, radical hydroxyle protégé qu'il est nécessaire de déprotéger dans la suite du procédé, de manière à régénérer l'hydroxyle libre.

Cette mise en œuvre selon un couple oxydation / déprotection peut s'expliquer par le fait que la fonction hydroxyle libre est bien connue pour être sensible aux agents d'oxydation puisque capable de s'oxyder assez facilement [Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Band VI/1c - Phenole Teil 2, page 1121].

La recherche d'un procédé industriel pour la préparation de dérivés hydroxy-4 benzènesulfonyles hétérocycliques de formule II mettant en œuvre des intermédiaires de synthèse d'accès facile et peu onéreux avec un rendement satisfaisant en produit final reste d'un intérêt incontestable.

Or, on a découvert de manière surprenante, selon l'invention, qu'il est possible d'obtenir avec d'excellents rendements des dérivés hydroxy-4 benzènesulfonyles hétérocycliques, notamment des dérivés d'(hydroxy-4 benzènesulfonyl)-2 ou -3 indole, par oxydation de dérivés benzénethio hétérocycliques comportant non pas un radical hydroxyle protégé mais un radical hydroxyle libre.

Selon l'invention, on prépare les composés de formule II en oxydant un dérivé benzénethio de formule I au moyen d'un agent d'oxydation approprié tel que par exemple l'acide chloro-3 perbenzoïque ou le monoperphthalate de magnésium et dans un solvant approprié, ce qui fournit les composés désirés.

Généralement, l'oxydation se déroule à une température comprise entre -5°C et la température ambiante, de préférence à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

Quand au solvant, il peut s'agir d'un solvant polaire comportant un groupement amido par exemple le N, N-diméthylformamide, le N, N-diméthylacétamide, la méthyl-2 pyrrolidone, ou l'hexaméthylphosphotriamide, un alcool inférieur par exemple, le méthanol ou l'éthanol ou encore un nitrile tel que l'acétonitrile.

Le N, N-diméthylformamide constitue un solvant particulièrement préféré.

En général, on utilise de 2 à 2,5 équivalents d'agent oxydant, de préférence d'acide chloro-3 perbenzoïque ou de monoperphthalate de magnésium, par équivalent de composé de formule I.

En outre, on peut envisager de tamponner le milieu réactionnel par introduction d'une base faible telle qu'un carbonate ou bicarbonate de métal alcalin ou alcalino-terreux.

Les composés de formule I peuvent donner accès aux composés de formule II de manière très avanta-

geuse tout en évitant les inconvénients des procédés antérieurs.

En effet, la formation d'une chaîne hydroxy-4 benzènesulfonyle à partir des dérivés hydroxy-4 benzènethio de formule I peut être réalisée au moyen d'une réaction unique au contraire des procédés antérieurs qui nécessitent la mise en œuvre d'une double réaction c'est-à-dire une oxydation d'abord, une déprotection du radical hydroxyle ensuite.

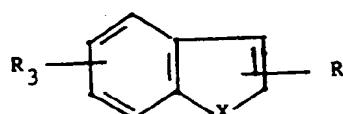
En outre, les composés de formule I permettent la synthèse de composés de formule II avec des rendements particulièrement intéressants puisque largement supérieurs à ceux obtenus selon la technique antérieure.

Par exemple, le méthyl-1 isopropyl-3 (hydroxy-4 benzènesulfonyl)-2 indole peut être préparé à partir d'isopropyl-3 indole via l'(hydroxy-4 benzènethio)-2 méthyl-1 isopropyl-3 indole par mise en œuvre de trois étapes contrairement à la technique antérieure qui nécessite un ensemble de quatre étapes. Au surplus, les rendements globaux obtenus selon l'invention s'avèrent supérieurs à ceux fournis par les procédés connus puisque de l'ordre de 65% à 70% à partir de l'isopropyl-3 indole.

En conséquence, un autre objet de l'invention concerne les dérivés hydroxy-4 benzènethio de formule I, en tant que produits industriels nouveaux, utiles notamment comme intermédiaires de synthèse, par exemple pour la préparation des dérivés hydroxy-4 benzènesulfonyles de formule II.

Les composés de formule I peuvent être obtenus en faisant réagir un composé de formule générale:

20

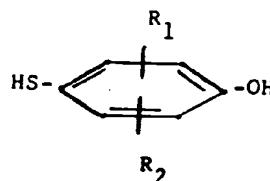


IV

25

dans laquelle R, R<sub>3</sub> et X ont la même signification que précédemment avec un thiophénol de formule générale :

30



V

35

dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la même signification que précédemment et ce, dans un solvant approprié tel qu'un solvant aqueux contenant un alcool en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, par exemple l'éthanol ou un amide tel que le N, N-diméthylformamide ou l'hexaméthylphosphotriamide, en présence d'iode et de préférence à la température de reflux du milieu réactionnel, pour obtenir les composants désirés.

Les composés de formule IV et V sont des composés connus pouvant être obtenus selon des méthodes connues.

Par exemple, les composés de formule IV dans laquelle X représente un radical -NR<sub>4</sub>, dans lequel R<sub>4</sub> est autre que l'hydrogène, peuvent être obtenus en traitant un composé de formule IV dans laquelle X représente -NH, éventuellement sous forme de dérivé métallique, avec un halogénure de formule générale :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, par exemple d'iode et R<sub>4</sub> a la même signification que précédemment à l'exception d'hydrogène.

40

Préférentiellement, on utilise un dérivé métallique du composé de formule IV dans laquelle X représente



dérivé métallique obtenu en traitant le composé de formule IV en question dans laquelle X représente



55

avec un hydrure ou un alcoolate de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium ou le tertiobutylate de potassium.

Comme indiqué précédemment, les dérivés hydroxy-4 benzènethio de formule I peuvent être utilisés pour la préparation des dérivés aminoalkoxybenzènesulfonyles de formule III.

En conséquence, un autre objet de l'invention concerne les dérivés hydroxy-4 benzénethio de formule I en tant qu'intermédiaires pour la synthèse finale des dérivé aminoalkoxybenzènesulfonyles de formule III en particulier pour la synthèse des Composés A, B ou C.

5 Par exemple, on peut préparer les composés de formule III au départ d'un dérivé hydroxy-4 benzénesulfonyle de formule II lui-même obtenu selon l'invention à partir d'un dérivé hydroxy-4 benzénethio de formule I, par mise en œuvre d'un procédé comportant la suite d'étapes suivantes :

a) condensation du composé de formule II, en présence d'un agent basique avec un dihalogénoalkane de formule générale :



dans laquelle A a la même signification que précédemment et Hal représente un atome d'halogène, de préférence brome et ce, au reflux, dans un solvant approprié, généralement un solvant polaire ou apolaire tel que la méthyl-éthyl-cétone, le N,N- diméthylformamide, le benzène, le toluène ou un xylène, ou bien

15 b<sub>1</sub>) la condensation d'un alcool halogéné de formule générale :



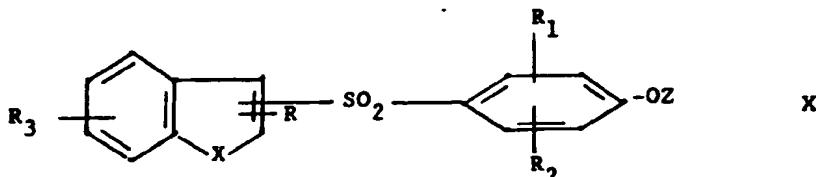
dans laquelle A et Hal ont la même signification que précédemment et ce, dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide et en présence d'un agent basique, puis condensation du dérivé alcool obtenu avec un halogénure de formule générale :



dans laquelle Hal a la même signification que précédemment et W représente un radical alkysulfonyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, par exemple méthanesulfonyle ou arylsulfonyle en C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, par exemple benzènesulfonyle ou p-tolunesulfonyle, dans un solvant accepteur d'acide, par exemple la pyridine, ou bien

25 b<sub>2</sub>) le chauffage au reflux avec une épihalohydrine telle que l'épichlorhydrine, en présence d'un agent basique, et dans un solvant polaire tel que la méthyl-éthyl-cétone, pour obtenir les dérivés sulfonyles hétérocycliques de formule générale :

30



35

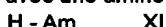
dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et X ont la même signification que précédemment et Z représente un radical de formule générale :



dans laquelle A a la même signification que précédemment et Z<sub>1</sub> représente un atome d'halogène, un radical alkysulfonyloxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou arylsulfonyloxy en C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>.

L'agent basique utilisé lors du traitement du composé de formmule II est généralement un carbonate de métal alcalin, par exemple le carbonate de potassium, un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium ou de potassium, un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium ou un alcoolate de métal alcalin, par exemple, le méthylate ou l'éthylate de sodium.

On fait alors réagir le dérivé de formule X avec une amine de formule générale :



dans laquelle Am a la même signification que précédemment, la réaction ayant lieu en présence d'un accepteur d'acide et dans un solvant approprié, généralement un solvant polaire tel qu'un alcool, par exemple le butanol, une,cétone telle que la méthyl-éthyl-cétone, un hydrocarbure aromatique par exemple le benzène, le toluène ou un xylène ou encore un excès d'amine de formule XI pour obtenir les composés de formule III sous forme de base libre, que l'on peut faire réagir, si on le désire, avec un acide approprié pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

55 Suivant une méthode alternative, on peut mettre en oeuvre les composés de formule II obtenus selon l'invention en traitant directement un tel composé, avec un halogénure de formule générale :



dans laquelle Hal et Am ont la même signification que précédemment et A représente un radical alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, la réaction étant conduite en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate de métal alcalin, par

exemple le carbonate de potassium, un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium ou de potassium, un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium ou un alcoolate de métal alcalin, par exemple le méthylate ou l'éthylate de sodium, pour obtenir les composés de formule III dans laquelle A représente un radical alkylène C<sub>2</sub> -C<sub>6</sub>, que l'on peut, si on le désire, faire réagir avec un acide approprié pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

Les Exemples non limitatifs suivants illustrent la préparation des composés de l'invention :

### Exemple 1

10

#### Préparation de l'(hydroxy-4 benzènethio)-2 isopropyl-3 méthyl-1 Indole

##### a) Isopropyl-3 méthyl-1 indole

Sous bonne agitation, on ajoute une solution de 25 g (0,157 mole) d'isopropyl-3 indole dans 200 ml de benzène à une suspension de 21,1 g (0,172 mole) de tertiobutylate de potassium.

15

On ajoute ensuite lentement 24,51 g (0,172 mole) d'iodure de méthyle. On poursuit l'agitation à la température ambiante pendant 20 h.

On ajoute un mélange eau/glace pilée et on sépare la fraction benzénique. On lave cette fraction deux fois avec de l'eau, sèche sur sulfate de sodium anhydre, filtre et chasse le solvant à l'évaporateur rotatif, ce qui fournit un résidu huileux.

20

De cette manière, on obtient 27 g d'isopropyl-3 méthyl-1 indole.

Rendement : 100%.

##### b) (Hydroxy-4 benzènethio)-2 isopropyl-3 méthyl-1 indole

On dissout 27 g (0,155 mole) d'isopropyl-3 méthyl-1 indole et 21,7 g (0,172 mole) d'hydroxy-4 benzènethiol dans 250 ml d'éthanol et 125 ml d'eau. On place l'ensemble sous atmosphère d'azote et on ajoute lentement une solution de 43,65 g (0,172 mole) d'iode dans l'éthanol. On chauffe au reflux durant 2 heures, refroidit et verse dans de l'eau glacée. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau et sèche sur sulfate de sodium anhydre. On filtre alors, évapore le solvant à l'évaporateur rotatif et purifie par chromatographie sur colonne (éluant : heptane/dichloréthane 7/3).

De cette manière, on obtient 33,9 g d'(hydroxy-4 benzènethio)-2 isopropyl-3 méthyl-1 indole.

30

Rendement : 73,5 %

P.F. : 89-90°C.

Pureté : 99,3 %.

35

### Exemple 2

#### Préparation de l'(hydroxy-4-benzénethio)-3 isopropyl-2 indole.

On dissout 3,2 g (0,02 mole) d'isopropyl-2 indole et 2,5 g (0,02 mole) d'hydroxy-4 benzènethiol dans 80 ml d'éthanol.

40

On ajoute 40 ml d'eau, agite puis introduit, goutte-à goutte une solution de 5g (0,04 mole) d'iode dans l'éthanol. On verse alors dans 400 ml d'eau l'huile ainsi formée puis on agite tout en refroidissant jusqu'à solidification. On filtre et lave le produit sur filtre. On sèche alors sous vide à la température de 60°C ce qui fournit 5,6 g du produit attendu. On recristallise ensuite dans 250 ml d'un mélange heptane/toluène 7/3.

De cette manière, on obtient 4,2 g d'(hydroxy-4 benzènethio)-3 isopropyl-2 indole sous forme d'une résine insoluble.

45

Rendement : 74,2%

P.F. : 116°C.

Les Exemples non limitatifs suivants illustrent l'utilisation des composés de l'invention :

50

### Exemple 1

#### Préparation de l'(hydroxy-4 benzènesulfonyl)-2 isopropyl-3 méthyl-1 indole

On dissout 13,17 g (0,044 mole) d'(hydroxy-4 benzènethio)-2 isopropyl-3 méthyl-1 indole dans 70 ml de N,N-diméthylformamide. On agite et refroidit à 0°C puis on ajoute, lentement (2 h) une solution de 21,7 g (0,088 mole) d'acide chloro-3 perbenzoïque à 70%. On laisse la température du milieu remonter jusqu'à la température ambiante et on poursuit l'agitation du milieu réactionnel pendant 20 h tout en suivant l'évolution de la réaction (sulfure, sulfoxyde, sulfone) par C.C.M. On coule le mélange dans l'eau glacée, filtre le précipité formé et lave sur filtre avec une solution de bicarbonate de sodium en terminant par de l'eau. On purifie alors par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichloréthane contenant 2% de méthanol).

De cette manière, on obtient 9 g d'(hydroxy-4 benzènesulfonyl)-2 isopropyl-3 méthyl-1 indole.

Rendement : 62,1%.  
P.F. : 188°C

5   **Exemple II**

**Préparation de l'(hydroxy-4 benzènesulfonyl)-2 isopropyl -3 méthyl-1 Indole**

En utilisant le même procédé que celui décrit à l'Exemple I mais en ajoutant en 2 h à température ambiante, 2,1 moles d'acide chloro-3 perbenzoïque à 1 mole d'(hydroxy-4 benzènethio)-2 isopropyl-3 méthyl-1 indole dans le N, N-diméthylformamide et en maintenant le milieu réactionnel sous agitation durant 24 h à température ambiante, on obtient l'(hydroxy-4 benzènesulfonyl)-2 isopropyl-3 méthyl-1 indole avec un rendement de 62%.

**Exemple III**

15   **Préparation de l'(hydroxy-4 benzènesulfonyl)-2 isopropyl-3 méthyl-1 indole**

En utilisant le même procédé que celui décrit à l'Exemple I, mais en ajoutant, en 5 h à 10°C, 2,4 moles d'acide chloro-3 perbenzoïque à 1 mole d'(hydroxy-4 benzènethio)-2 isopropyl-3 méthyl-1 indole dans le N, N-diméthylformamide, et en maintenant le milieu réactionnel sous agitation durant 48 h à température ambiante, on obtient l'(hydroxy-4 benzènesulfonyl)-2 isopropyl-3 méthyl-1 indole, avec un rendement de 80%.

20   **Exemple IV**

**Préparation de l'(hydroxy-4 benzènesulfonyl)-2 isopropyl-3 méthyl-1 Indole**

En utilisant le même procédé que celui décrit à l'Exemple I, mais en ajoutant 2,4 moles d'acide chloro-3 perbenzoïque à 1 mole d'(hydroxy-4 benzènethio)-2 isopropyl-3 méthyl-1 indole dans le N,N-diméthylformamide, à raison de 1,1 mole en 0,5h, à 10°C, puis 1,3 mole en 5h, à 10°C, et en maintenant le milieu réactionnel sous agitation durant 48 h à température ambiante, on obtient l'(hydroxy-4 benzènesulfonyl)-2 isopropyl-3 méthyl-1 indole, avec un rendement de 88%.

30   **Exemple V**

**Préparation de l'oxalate acide de méthyl-1 isopropyl-3 [{[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl)amino]-3 propoxy}-4 benzènesulfonyl]-2 indole**

A un mélange de 9,9 g (0,003 mole) d'(hydroxy-4 benzènesulfonyl)-2 isopropyl-3 méthyl-1 indole dans 165 ml de N, N-diméthylformamide, on ajoute 29 g (0,21 mole) de carbonate de potassium anhydre et finement broyé. On agite durant 0,5 heure et on ajoute 13,3 g (0,033 mole) d'oxalate acide de chloro-1 [N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β- phénéthyl)amino]-3 propyle à 90%.

On chauffe à 100°C pendant 1 heure et on laisse revenir à température ambiante, sous agitation. On verse dans 450 ml d'eau et de glace, et on agite durant 0,25 heure. On extrait avec 3 fois 150 ml d'éther diéthylique, lave deux fois avec 150 ml d'eau, et on sèche sur sulfate de sodium. A la solution éthérée obtenue, on ajoute 3,5 g d'acide oxalique dissous dans 50 ml d'éther éthylique, et on laisse cristalliser pendant 24 heures. On essore, lave à l'éther isopropylique et sèche sous vide à 50°C.

De cette manière, on obtient l'oxalate acide de méthyl-1 isopropyl-3 [{[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl)amino]-3 propoxy}-4 benzènesulfonyl]-2 indole.

45   Rendement : 90%

P.F. : 94°C.

**Exemple VI**

50   **Préparation de l'(hydroxy-4 benzènesulfonyl)-3 isopropyl-2 indole**

On dissout 0,36 g (0,00127 mole) d'(hydroxy-4 benzènethio)-3 isopropyl-2 indole dans 5 ml de N, N-diméthylformamide. On refroidit à 0°C (bain de glace) et on ajoute, goutte à goutte, une solution de 0,62 g (0,00254 mole) d'acide chloro-3 perbenzoïque à 70% dans 2 ml de N,N-diméthylformamide.

On poursuit l'agitation à la température ambiante pendant 24 heures puis on coule dans de l'eau glacée.

On extrait à l'acétate d'éthyle le précipité collant ainsi formé et on lave la solution avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium puis avec de l'eau. On sèche sur sulfate de sodium, filtre et chasse le solvant à l'évaporateur rotatif, ce qui fournit un résidu de 0,5 g que l'on cristallise dans un mélange éthanol/eau.

De cette manière, on obtient 0,38 g d'(hydroxy-4 benzènesulfonyl)-3 isopropyl-2 indole.

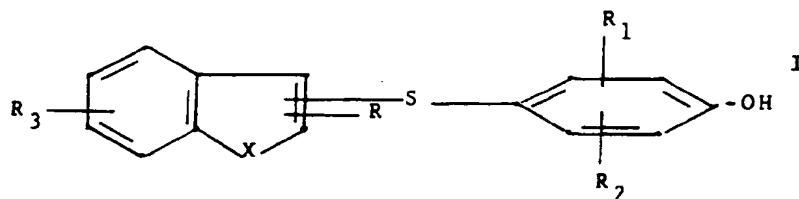
Rendement : 95%.

P.F. : 152°C.

## 5 Revendications

1. Dérivés hydroxy-4 benzénethio de formule générale :

10



15

dans laquelle :

20  $R_1$  et  $R_2$ , identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, le radical méthyle ou éthyle ou un atome d'halogène, $R$  représente un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> ou phényle, $R_3$  représente l'hydrogène ou un atome d'halogène,

X représente -O-, -S- ou

25

dans lequel  $R_4$  représente l'hydrogène ou un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

- 30 2. Dérivés hydroxy-4 benzénethio selon la revendication 1 dans laquelle
- $R_1$
- et
- $R_2$
- représentent chacun l'hydrogène,
- $R_3$
- représente l'hydrogène ou un atome de chlore et X représente un radical

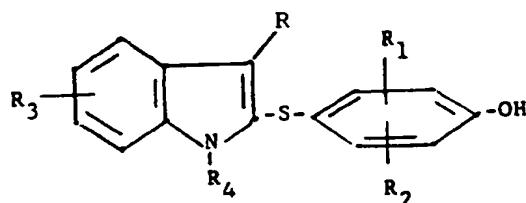


35

dans lequel  $R_4$  représente l'hydrogène ou le radical méthyle.

3. Dérivés hydroxy-4 benzénethio selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce qu'ils correspondent à la formule générale :

40



45

dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont la même signification que dans la revendication 1.

- 50 4. Dérivés hydroxy-4 benzénethio selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente un radical



55

5. (Hydroxy-4 benzénethio)-2 isopropyl-3 méthyl-1 indole.

6. (Hydroxy-4 benzénethio)-3 isopropyl-2 indole.

7. Procédé de préparation de dérivés hydroxy-4 benzénethio selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale:

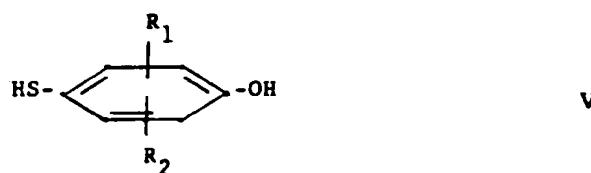
5



10

dans laquelle R, R<sub>3</sub>, et X ont la même signification que dans la revendication 1, avec un thiophénol de formule générale :

15



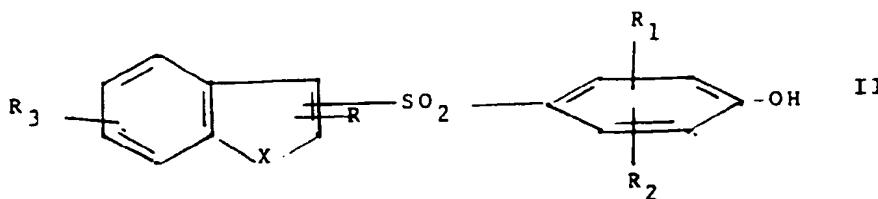
20

dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la même signification que dans la revendication 1 et ce, dans un solvant en présence d'iode et à la température de reflux du milieu réactionnel, pour obtenir les composés désirés.

25

8. Procédé de préparation de dérivés hydroxy-4 benzènesulfonyles de formule générale :

30

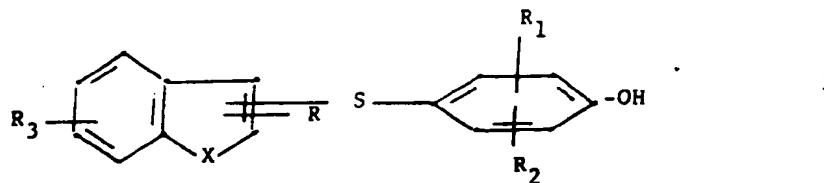


35

dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et X ont la même signification que dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on oxyde, dans un solvant, un dérivé hydroxy-4 benzénethio de formule générale :

40

45

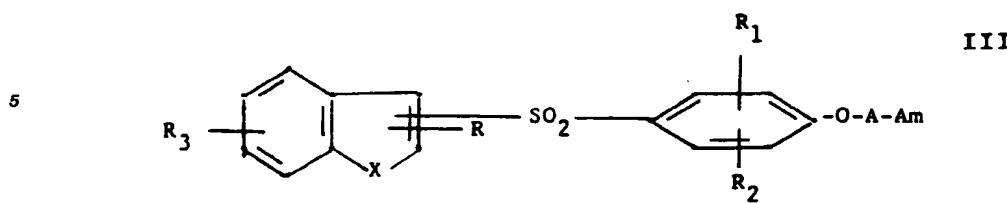


50

dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et X ont la même signification que dans la revendication 1, au moyen d'un agent d'oxydation pour obtenir les composés désirés.

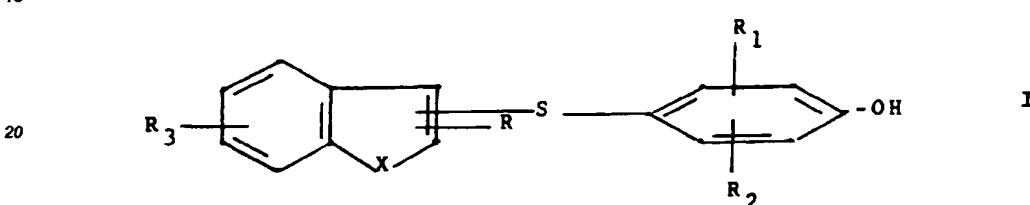
55

9. Procédé de préparation de dérivés aminoalkoxybenzènesulfonyles de formule générale :

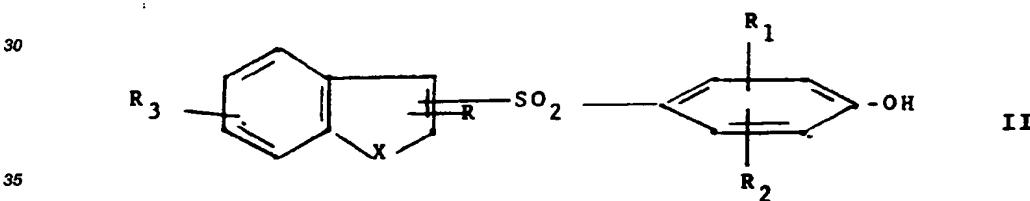


dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et X ont la même signification que dans la revendication 1, A représente un radical alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ou hydroxy-2 propylène et Am représente un radical amino substitué, caractérisé en ce que :

15 (a) on oxyde, dans un solvant un dérivé hydroxy-4 benzénethio de formule générale :



dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et X ont la même signification que dans la revendication 1, au moyen d'un agent d'oxydation pour obtenir un dérivé hydroxy-4 benzènesulfonyle de formule générale :



dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et X ont la même signification que dans la revendication 1,  
40 (b) on condense en présence d'un agent basique le dérivé hydroxy-4 benzènesulfonyle ainsi formé avec un dihalogénoalkane de formule générale :



45 dans laquelle A a la même signification que précédemment et Hal représente un atome d'halogène et ce, au reflux, dans un solvant,

(C<sub>1</sub>) on condense le dérivé hydroxy-4 benzènesulfonyle ainsi formé avec un alcool halogéné de formule générale:

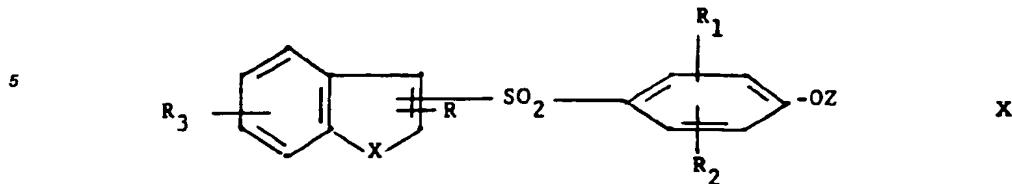


50 dans laquelle A et Hal ont la même signification que précédemment et ce, dans un solvant et en présence d'un agent basique, puis on condense le dérivé alcool obtenu avec un halogénure de formule générale :



dans laquelle Hal a la même signification que précédemment et W représente un radical alkylsulfonyle an C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou arylsulfonyle en C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, dans un solvant accepteur d'acide,

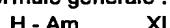
55 ou bien  
(C<sub>2</sub>) on chauffe le dérivé hydroxy-4 benzènesulfonyle ainsi formé au reflux avec une épihalohydrine en présence d'un agent basique et dans un solvant polaire, pour obtenir les dérivés sulfonyles hétérocycliques de formule générale :



10 dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et X ont la même signification que précédemment et Z représente un radical de formule générale :

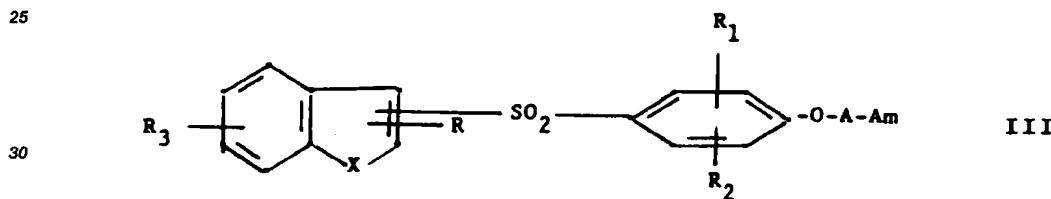


15 dans laquelle A a la même signification que précédemment et Z<sub>1</sub> représente un atome d'halogène, un radical alkylsulfonyloxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou arylsulfonyloxy en C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, dérivé benzènesulfonyle de formule X que l'on fait réagir avec une amine de formule XI :



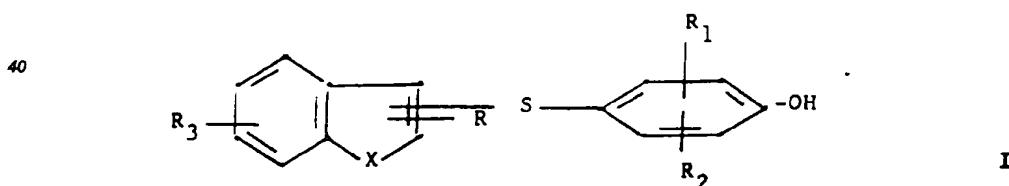
20 dans laquelle Am a la même signification que précédemment, la réaction ayant lieu en présence d'un accepteur d'acide et dans un solvant ou encore en présence d'un excès d'amino de formule XI, pour obtenir les composés désirés sous forme de base libre que l'on peut faire réagir, si on le désire, avec un acide pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

10. Procédé de préparation de dérivés aminoalkoxybenzènesulfonyles de formule générale :

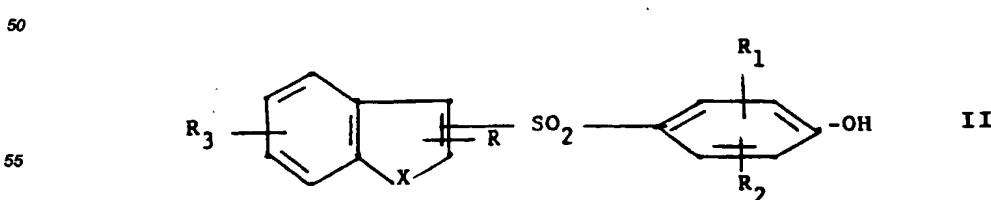


30 dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et X ont la même signification que dans la revendication 1, A représente un radical alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> et Am représente un radical amino substitué, caractérisé en ce que :

35 (a) on oxyde dans un solvant, un dérivé hydroxy-4 benzènethio de formule générale :



45 dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et X ont la même signification que dans la revendication 1, au moyen d'un agent d'oxydation pour obtenir un dérivé hydroxy-4 benzènesulfonyle de formule générale :



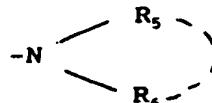
55 dans laquelle R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et X ont la même signification que dans la revendication 1,

(b) on traite le dérivé hydroxy-4 benzènesulfonyle ainsi formé, avec un halogénure de formule générale :



dans laquelle A et Am ont la même signification que précédemment et Hal représente un atome d'halogène, la réaction étant conduite en présence d'un agent basique, pour obtenir les composés désirés sous forme de base libre que l'on peut, si on le désire, faire réagir avec un acide pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

- 11. Procédé selon l'une des revendications 8 à 10, caractérisé en ce que l'agent d'oxydation est l'acide chloro-3 perbenzoïque ou le monoperphthalate de magnésium.
- 12. Procédé selon l'une des revendications 8 à 10, caractérisé en ce que l'on utilise de 2 à 2,5 équivalents d'agent d'oxydation par équivalent de dérivé benzénethio de formule I.
- 13. Procédé selon l'une des revendications 8 à 10, caractérisé en ce que l'oxydation a lieu à une température comprise entre -5°C et la température ambiante.
- 14. Procédé selon l'une des revendications 8 à 10, caractérisé en ce que l'oxydation a lieu dans un solvant polaire.
- 15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que le solvant est le N, N-diméthylformamide, l'hexaméthylphosphotriamide, l'acetonitrile ou un alcool en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- 16. Procédé selon la revendication 9 ou 10, caractérisé en ce que Am représente :
  - un radical de formule :



dans laquelle R<sub>5</sub> représente l'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> et R<sub>6</sub> représente un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> ou un radical de formule :

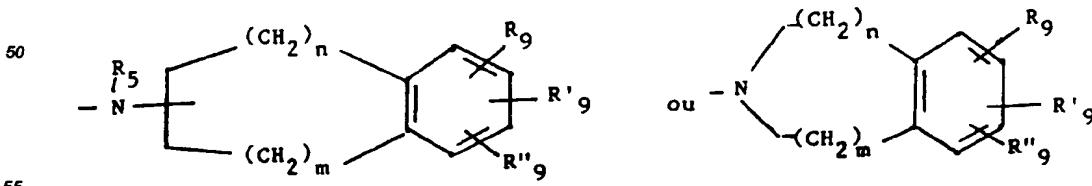


dans laquelle Alk représente une liaison simple ou un radical alkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représente un radical pyridyle, phényle, méthylénedioxy-2,3 phényle, méthylénedioxy-3,4 phényle ou un groupement phényle substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents sélectionnés parmi des atomes d'halogène, des groupements alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou des groupements alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, lorsqu'ils sont pris ensemble, représentent un radical alkylène ou alkénylène en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> éventuellement interrompu par -O-, -NH-, -N= ou



R<sub>8</sub> représentant un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, phényle ou diphenyliméthyle, ou

- un groupement de formule :



dans laquelle R<sub>5</sub> a la même signification que précédemment, R<sub>9</sub>, R'<sub>9</sub> et R''<sub>9</sub>, qui sont identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et n et m, identiques ou différents, représentent chacun 0, 1, 2 ou 3.

17. Procédé selon l'une des revendications 9 à 16, caractérisé en ce que l'on prépare le méthyl-1 isopropyl-3 [[N-méthyl N-(diméthoxy-3, 4 β-phénéthyl)-amino]-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-2 indole et ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 5        18. Procédé selon l'une des revendications 9 à 16, caractérisé en ce que l'on prépare le méthyl-1 isopropyl-3 [[N-méthyl N-(diméthoxy-3,5 β-phénéthyl)-amino]-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-2 indole et ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 10      19. Procédé selon l'une des revendications 9 à 16, caractérisé en ce que l'on prépare le [[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl)amino]-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-2 chloro-5 isopropyl-3 méthyl-1 indole et ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 15      20. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que le solvant est une solution aqueuse d'un alcool en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou d'un amide.

20

25

30

35

40

45

50

55



Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 93 40 1600

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
X,D	EP-A-0 382 629 (SANOFI) * comp.(4), page 7 / Ex. pages 29-38 * ---	1	C07D209/30
X,D	EP-A-0 382 628 (SANOFI) * comp.(4), page 6 / Ex. 2,6,8,9,12,15,16,21,27 * ---	1	
X,D	EP-A-0 382 618 (SANOFI) * comp.(4), page 6 / Ex. 7-10,13-19 *	1	
X,D	EP-A-0 302 793 (SANOFI) * comp.(4), page 5 / Ex. 6-9,23-30,40-45 *	1	
X	EP-A-0 302 792 (SANOFI) * comp.(4), page 5 / Ex. 19-21 *	1	
X	US-A-4 117 128 (L.M. BRENNER) * III, col. 2, Ex.2-ligne 49, Ex. 10-ligne 10 *	1	
	-----		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C07D C07C
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche <b>BERLIN</b>	Date d'achèvement de la recherche <b>09 AOUT 1993</b>	Examinateur <b>FRELON D. L. M. G.</b>	
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b> X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	